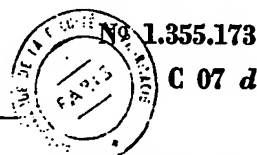


RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE  
SERVICE  
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

# BREVET D'INVENTION

P. V. n° 931.508

Classification internationale :



Préparation de nouveaux dérivés de l'acide salicylique. (Invention : Gilbert REGNIER et Roger CANEVARI.)

Société en nom collectif dite : SCIENCE UNION ET C<sup>IE</sup>, SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE résidant en France (Seine).

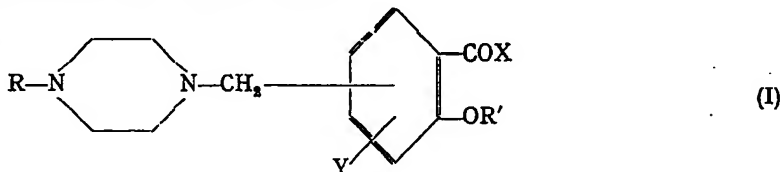
Demandé le 12 avril 1963, à 16<sup>h</sup> 26<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 3 février 1964.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 11 de 1964.)

(2 demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne les 12 avril 1962, sous le n° 14.206, et 7 août 1962, sous le n° 30.180, au nom de la demanderesse.)

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide salicylique ainsi qu'un procédé de préparation de ces corps, répondant à la formule générale :



dans laquelle :

a. R représente un substituant choisi dans le groupe constitué par :

Un atome d'hydrogène, un groupement tel que formyl, acétyl, carbéthoxy et carbobenzoxy — COO — CH<sub>3</sub> — C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

Un noyau phényl;

Un noyau phényl substitué par un atome d'hydrogène;

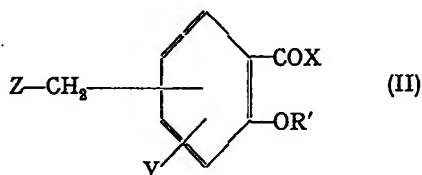
Un radical alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>5</sub>;

Un radical trifluorométhyle, un radical alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>5</sub>, un groupement méthylène dioxy, un groupement nitro et un groupement amino.

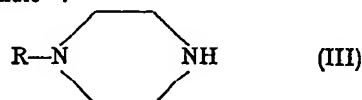
b. R' représente un atome d'hydrogène, un groupement acétyl, un radical alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>5</sub>, un radical alcoylène inférieur jusqu'en C<sub>5</sub>;

c. Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle OH et un radical méthyl — CH<sub>3</sub>;

d. X représente un radical hydroxyle OH, un groupement alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>5</sub>; caractérisé en ce que l'on condense un dérivé de formule :



dans laquelle Z représente un atome d'halogène, R', Y et X ayant les mêmes spécifications que précédemment, sur une pipérazine N-monosubstituée de formule :



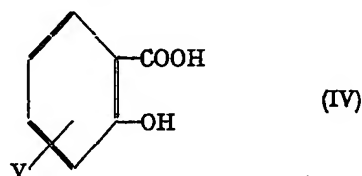
dans laquelle R a les mêmes spécifications que précédemment, la réaction étant effectuée :

Dans un solvant tel qu'un carbure aromatique, et un alcool à bas poids moléculaire;

A la température d'ébullition du solvant choisi (60° à 135°) et,

En présence d'un agent alcalin, accepteur d'hydracide tel que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, triéthylamine et un excès de la pipérazine N-monosubstituée.

Selon une variante de préparation des composés, définis ci-dessus, variante particulièrement avantageuse pour les composés dans lesquels R' = H et Y = OH ou — CH<sub>3</sub>, on condense l'acide salicylique, méthyl salicylique ou di-hydroxy benzoïque correspondant de formule :



sur une pipérazine substituée appropriée, en présence de formol, la réaction étant effectuée, en dissolvant la pipérazine en question, dans un solvant polaire tel que, notamment, un alcool à bas poids moléculaire, en ajoutant une solution aqueuse de formol en proportion équimoléculaire et l'acide salicylique substitué, de préférence, en large excès (50 à 200 %), afin de minimiser les réactions secondaires, notamment, de di-substitution du noyau de l'acide considéré.

La réaction est effectuée pendant une durée de 1 à 5 jours à la température ambiante, mais peut, dans certains cas, être accélérée par un léger chauffage jusque, au maximum, 50°.

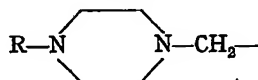
Les composés obtenus, selon l'invention, sont par suite :

Dans le cas où  $Y = H$  : des dérivés de l'acide salicylique et ses esters;

Dans le cas où  $Y = CH_3$  : des dérivés des acides ortho et méta crésotiniques, de l'acide méthyl-6-salicylique et leurs esters;

Dans le cas où  $Y = OH$  : des dérivés des acides gentisiques (acide dihydroxy-2,5-benzoïque),  $\beta$  et  $\gamma$  résorcyliques (acides dihydroxy-2,4 et 2,6-benzoïques) pyrocatechique (acide dihydroxy-2,3-benzoïque) et leurs esters.

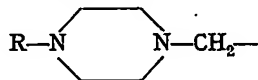
On peut noter que la position du reste



dans la formule générale ci-dessus est conditionnée par la position et la nature du substituant  $Y$  dans le noyau benzénique.

En effet,

Si  $Y = H$ , la substitution du noyau benzénique de l'acide salicylique par le reste



pourra s'effectuer en positions : — 3, 4, 5 ou 6 (numérotation du Belstein);

Si  $Y = CH_3$  (cas des acides o et m crésotiniques et méthyl-6 salicylique), la substitution du noyau benzénique ne pourra s'effectuer qu'en position — 3 ou — 5;

Si  $Y = OH$  (cas des acides 2,3 2,4 2,5 et 2,6 dihydroxybenzoïques) la substitution du noyau benzénique ne pourra s'effectuer qu'en position — 3 ou — 5.

L'invention sera mieux comprise grâce aux exemples qui suivent, donnés à titre non limitatif.

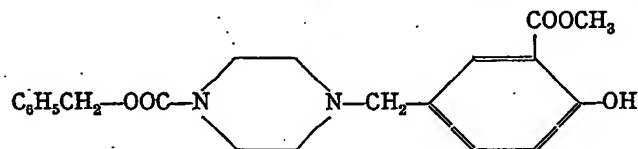
Dans ces exemples, les températures sont données en degrés Celsius. Les points de fusion ont été déterminés à la microplatine chauffante de Kofler.

Ces nouveaux dérivés peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que : cristallisation, distillation; chromatographie, ou chimiques telles que : formation de sels, cristallisation de ceux-ci et décomposition en milieu alcalin.

Les sels d'addition des composés qui sont des bases fortes peuvent être obtenus par action des nouveaux dérivés sur des acides dans des solvants appropriés; comme solvants organiques, on utilise des alcools, éthers, cétones; comme solvant minéral, on utilise avec avantage l'eau; comme acides utilisés pour la formation de ces sels d'addition, on peut citer dans la série minérale : les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, méthane-sulfonique, phosphorique, dans la série organique, les acides acétique, maléique, fumarique, oxalique, tartrique, citrique, benzoïque, etc.

Enfin, certains de ces corps étant des esters et des acides, il est facile de passer de l'ester à l'acide correspondant par hydrolyse et, réciproquement, de l'acide à l'ester correspondant par estérification : par exemple, l'hydrolyse de 7,8 g de (méthoxy-2' phényl)-1 (acétoxy-3' carbométhoxy-4' benzyl)-4 pipérazine, par ébullition une heure dans 37 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 4 %, donne, après cristallisation dans l'eau, 6,8 g de dichlorhydrate de (méthoxy-2' phényl)-1 (hydroxy-3' carbométhoxy-4' benzyl)-4 pipérazine, fondant à 215-217°. Rendement : 80 %.

Exemple 1. — (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 carbobenzoxy-4 pipérazine



A une solution de 60 g de carbobenzoxy pipérazine dans 300 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre contenant 27,5 g de triéthylamine, on ajoute en 5 minutes à 60°, 65,7 g de chlorure de carbométhoxy-3 hydroxy-4 benzyle fondant à 60°. Puis on porte le mélange à reflux pendant 5 heures.

Au bout de ce temps, on refroidit et ajoute 700 cm<sup>3</sup> d'eau pour dissoudre le chlorhydrate de

triéthylamine qui a précipité; on décante et extrait plusieurs fois les solutions toluénique avec de l'acide méthane sulfonique à 10 %. Les solutions acides sont réunies et lavées à l'éther. On alcalinise ensuite avec du carbonate de potassium et extrait la base huileuse avec du chloroforme. Après séchage sur carbonate de potassium anhydre et évaporation du solvant, on obtient 80 g de base

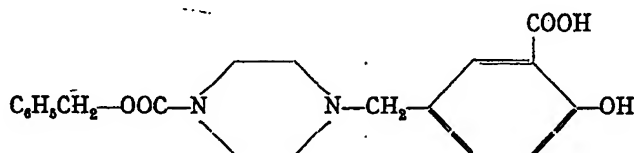
titrant 99 % de la théorie et dont l'oxalate acide préparé au sein de l'éthanol fond à 172°.

Le chlorure de carbométhoxy-3 hydroxy-4 benzyle de départ (Eb/0,9 = 126°, F = 63-65°) a été préparé par chlorométhylation du salicylate de méthyle, au sein de l'acide chlorhydrique, en pré-

sence de méthylal selon le Brevet allemand Bayer n° 113 723 du 15 janvier 1899.

Selon le même procédé ont été préparés :

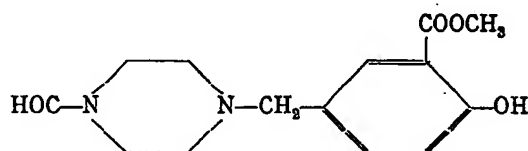
a. (Hydroxy-4' carboxy-3' benzyl)-1 carbobenzoxy-4 pipérazine



en employant le chlorure de carboxy-3 hydroxy-4 benzyle (F = 170°), préparé par chlorométhylation de l'acide salicylique selon le procédé décrit dans l'exemple 1.

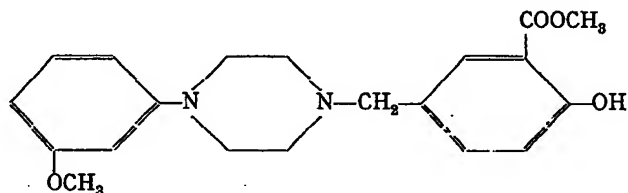
Rendement : 90 % — La base fond à 141 — 145° (déc.).

b. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 formyl-4 pipérazine



selon l'exemple 1, à partir de la formyl-4 pipérazine. Rendement 70 % — Maléate acide, F = 151-155°

c. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-3'' phényl)-4 pipérazine

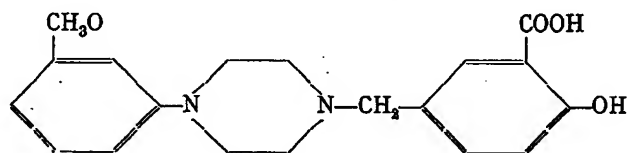


selon l'exemple 1, à partir de la m-méthoxy phényl pipérazine.

Rendement 70 %. La base fond à 80-82°. Le

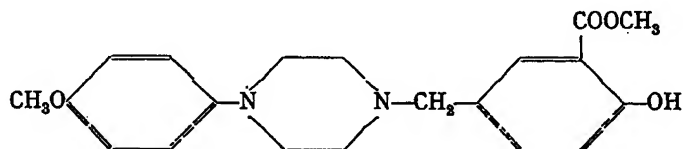
dichlorhydrate fond à 166-168° (dec.).

L'acide correspondant, l' (Hydroxy-4' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-3'' phényl)-4 pipérazine



a été préparé avec un rendement de 76 %. Le dichlorhydrate fond à 155-163° C avec décomposition.

d. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthoxy 4'' phényl)-4 pipérazine

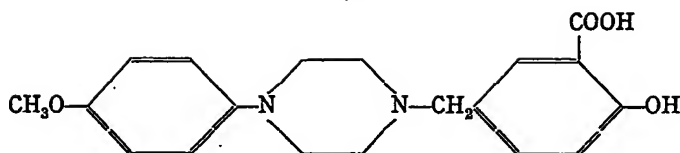


selon l'exemple 1, à partir de la p-méthoxyphényl pipérazine.

Rendement 80 %. La base fond à 85-89°. Le

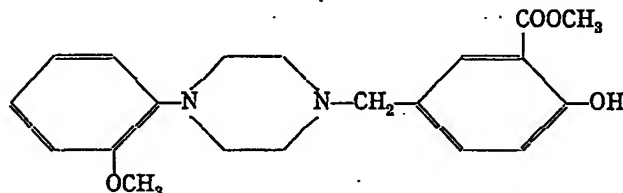
dichlorhydrate fond à 160-165° (dec.).

L'acide correspondant, l' (Hydroxy-4' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-4'' phényl)-4 pipérazine



a été préparé avec un rendement de 50 %. Le dichlorhydrate correspondant fond à 150-153° (déc.).

e. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine

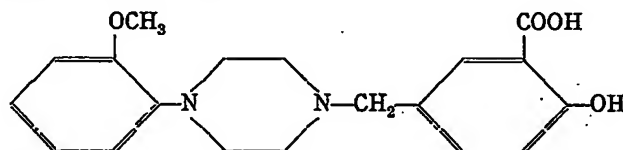


selon l'exemple 1, à partir de l'ortho-méthoxy phényl-pipérazine.

(avec déc.).

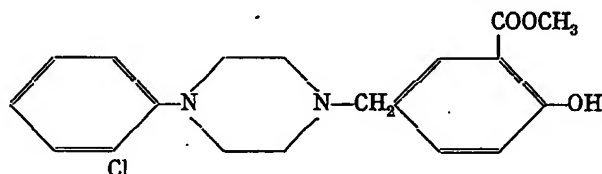
Rendement 42 %. La base fond à 110-118°. Le dichlorhydrate correspondant fond à 165-171° —

L'acide correspondant, l' (Hydroxy-4' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



a été préparé avec un rendement de 43 %. Le dichlorhydrate fond à 169-172° (déc.).

f. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (chloro-2'' phényl)-4 pipérazine

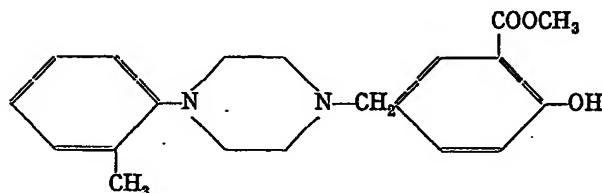


selon l'exemple 1, à partir de l'ortho chloro phényl-pipérazine.

119-122° avec déc.

Rendement 59 %. Le dichlorhydrate fond à

g. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthyl-2'' phényl)-4 pipérazine

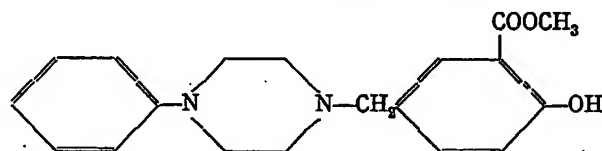


selon l'exemple 1, à partir de l'ortho tolyl-pipérazine.

174-184° avec déc.

Rendement 58 %. Le dichlorhydrate fond à

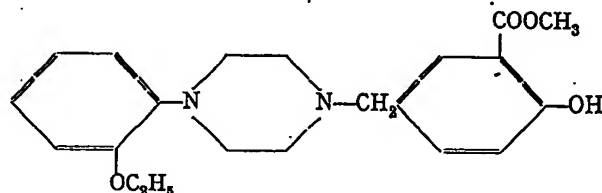
h. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 phényl-4 pipérazine



selon l'exemple 1, à partir de la phénylpipérazine.

Rendement 90 %. Le dichlorhydrate fond à 165-170° avec déc.

i. (Hydroxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (éthoxy-2" phényl)-4 pipérazine

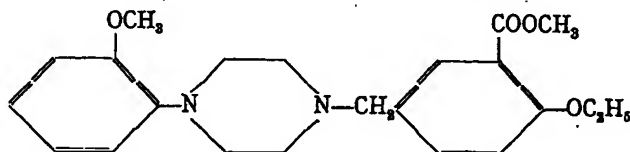


selon l'exemple 1 à partir de l'orthoéthoxy-phényl pipérazine bouillant à 130° sous 0,9 mm de mercure.

Rendement : 70 %. Le dichlorhydrate fond à

169-172° avec déc.

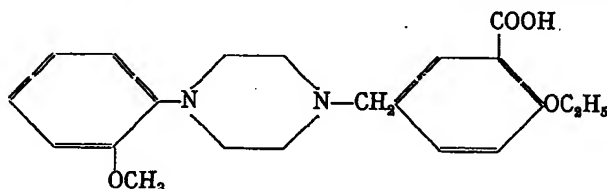
j. (Éthoxy-4' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine



selon l'exemple 1, à partir de l'ortho-méthoxy phényl pipérazine et du bromure de (éthoxy-4 carbométhoxy-3 benzyl), bouillant à 140-146° sous 0,5 mm de mercure ( $n_D^{20}$  1,5645).

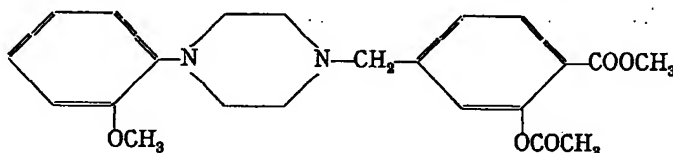
Le dichlorhydrate fond à 201-203° avec décomposition.

L'acide correspondant, l' (éthoxy-4' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine



a été préparé avec un rendement de 40 %. Le dichlorhydrate fond à 143-146° (avec déc.).

k. (Acétoxy-3' carbométhoxy-4' benzyl)-1 (méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine

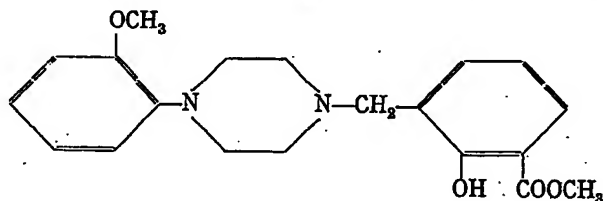


selon l'exemple 1 à partir de l'ortho méthoxy phényl pipérazine et du bromure d'acétoxy-3 carbométhoxy-4 benzyle. Rendement : 54 %. Le dichlorhydrate fond à 130°.

Le dérivé bromé de départ fondant à 50° a été préparé par bromuration à l'aide de N-bromosuccinimide dans CCl<sub>4</sub>, en présence de peroxyde de benzoyle de l'acétoxy-2 méthyl-4 benzoate de

méthyle, bouillant à 92-102°, sous 0,01 mm de mercure, lui-même préparé par acétylation du métacrésotinate de méthyle par l'anhydride acétique dans l'acide acétique à 70°, en présence d'une trace d'acide sulfurique.

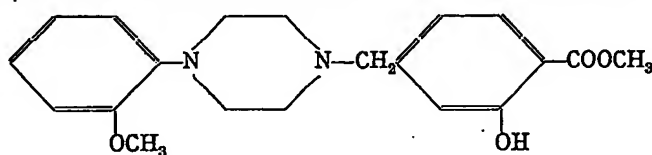
l. (Hydroxy-2' carbométhoxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine



obtenu par hydrolyse du dérivé acétylé correspondant, lui-même préparé à partir de l'ortho méthoxy-phényl pipérazine.

Rendement : 31 %. Le dichlorhydrate fond à 151-156° avec déc. La base fond à 114-117°.

Le bromure d'acétoxy-2 carbométhoxy-3 benzyle

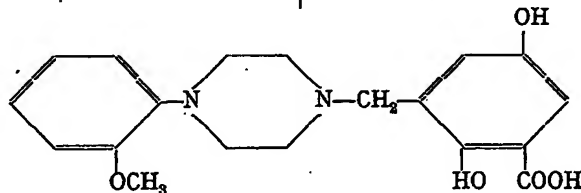


de départ fondant à 100° a été préparé selon un procédé analogue à celui décrit dans l'exemple 1, à partir du méthyl-3 acétoxy-2 benzoate de méthyle Eb 90-95° sous 0,01 mm ( $n_D^{20}$  1,5115).

*m. (Hydroxy-3' carbométhoxy-4' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine*

selon l'exemple 1 k). Rendement 80 %. Point de fusion du dichlorhydrate 215-217°. (Par hydrolyse du composé k).

*n. (Dihydroxy-2,5' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine*

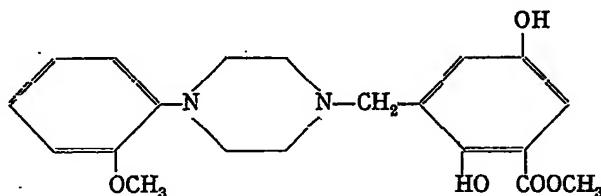


préparé à partir du (méthoxy-2' phényl)-1 pipérazine et du chlorure de diacétoxy-2,5 carbométhoxy-3 benzyle.

Rendement : 67 %. La base fond à 217-225°.

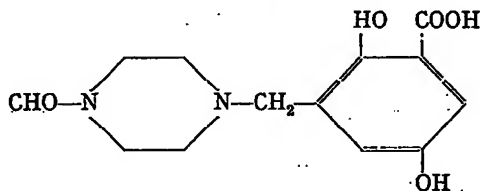
Le chlorhydrate fond à 200-205° (avec déc.).

L'ester correspondant, le (dihydroxy-2,5 carbométhoxy-3 benzyle)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



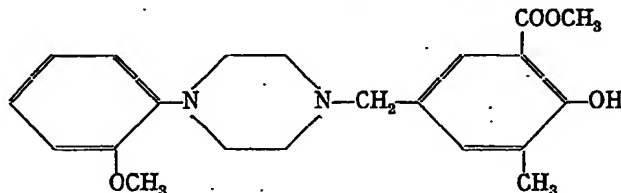
a été préparé avec un rendement analogue. Son dichlorhydrate fond à 250-255°.

*o. (Dihydroxy-2',5' carboxy-3' benzyl)-1 formyl-4 pipérazine*



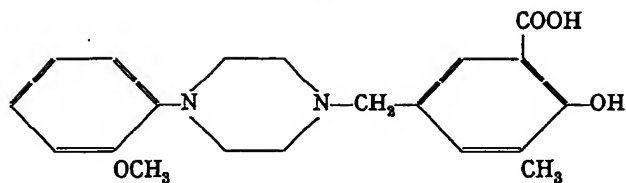
a été préparé à partir de la formyl pipérazine et du chlorure correspondant.

*p. (Méthyl-3' hydroxy-4' carbométhoxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine*



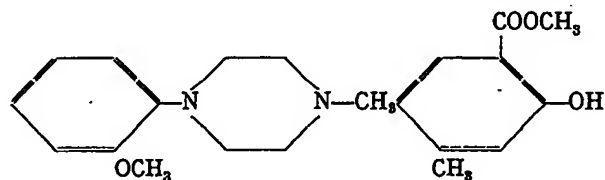
a été préparé à partir du chlorure de méthyl-3 hydroxy-4 carbométhoxy-5 benzyle. Le dichlorhydrate fond à 140-150° (avec déc.).

L'acide correspondant, le (Méthyl-3' hydroxy-4' carboxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



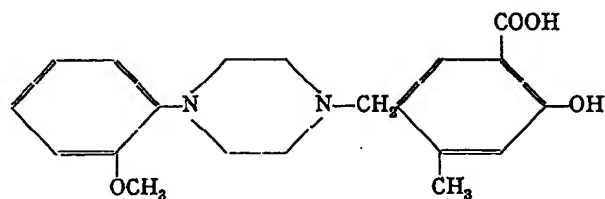
a été obtenu avec un rendement de 50 %. Le dichlorhydrate fond à 164-167° (déc.).

q. (Méthyl-2' hydroxy-4' carbométhoxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



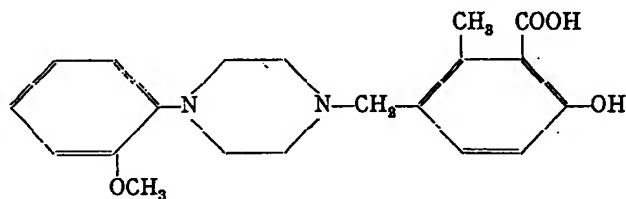
a été préparé à partir du chlorure de méthyl-2 hydroxy-4 carbométhoxy-5 benzyl avec un rendement de 30 %. Le dichlorhydrate fond à 167-177° (avec déc.).

L'acide correspondant, le (Méthyl-2' hydroxy-4' carboxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



a été obtenu avec un rendement analogue. Le dichlorhydrate fond à 154-162° (avec déc.).

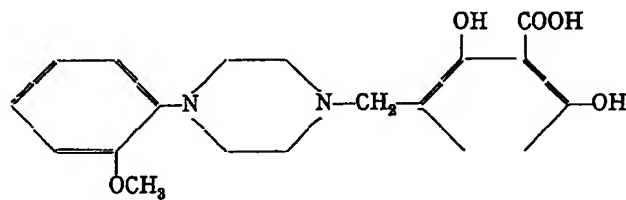
r. (Méthyl-2' carboxy-3' hydroxy-4' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



par hydrolyse de l'ester correspondant lui-même obtenu à partir du chlorure de méthyl-2 carbométhoxy-3 hydroxy-4 benzyl, avec un rendement de 40 %.

Le dichlorhydrate fond à 193-195° (avec déc.).

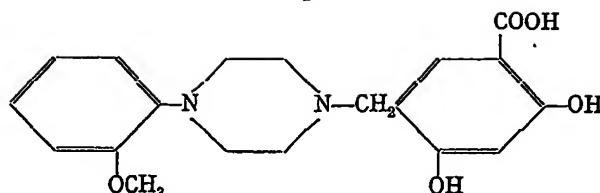
s. (Dihydroxy-2',4' carboxy-3' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



par hydrolyse de l'ester correspondant lui-même obtenu à partir du chlorure de dihydroxy-2,4 carbométhoxy-3 benzyl. Le dichlorhydrate fond

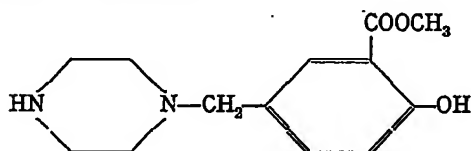
à 158-164° (avec déc.).

t. (Dihydroxy-2',4' carboxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



par hydrolyse de l'estér correspondant lui-même obtenu à partir du chlorure de dihydroxy-2,4 carbométhoxy-5 benzyl. Le dichlorhydrate fond à 170-176° (avec déc.).

Exemple 2. — (Carbométhoxy-3' hydroxy-4' benzyl)-1 pipérazine

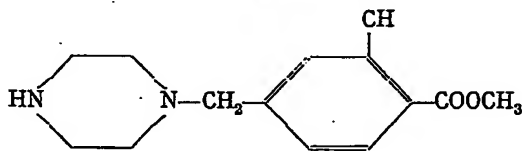


A une suspension de 17 g d'hexahydrate de pipérazine dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 7,4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,19) de façon à former le monochlorhydrate de pipérazine; cette formation s'accompagne de dissolution. A la solution obtenue, on ajoute, à 70°, 9 g de chlorure de carbométhoxy-3 hydroxy-4 benzyle, en 5 minutes, puis on chauffe le mélange, pendant une heure à 70° : il se forme un abondant précipité de dichlorhydrate de pipérazine.

On refroidit ensuite, filtre le sel et chasse le solvant sous pression réduite; le résidu huileux obtenu est acidifié à pH 2, avec de l'acide chlorhydrique à 20 %; extrait la solution plusieurs fois à l'éther et alcalinise fortement avec du carbonate de potassium. La solution alcaline saturée est extraite plusieurs fois au chloroforme, et le chloroforme séché sur CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 8,75 g de base huileuse brute dont le dichlorhydrate préparé au sein de l'isopropanol cristallisé sous forme hydratée :

Rendement : 62 %.

avec 0,5 molécule d'eau, il fond à 165-171° (avec déc.)  
avec 1 molécule d'eau, il fond à 180-185° (avec déc.).



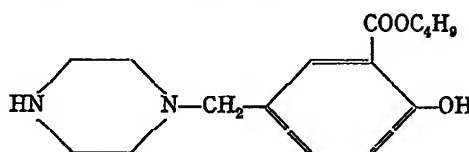
à partir de l'hexahydrate de pipérazine et du bromure d'acétoxy-2 carbométhoxy-4 benzyle.

Rendement : 27 %.

Le dichlorhydrate fond à 180-185° (avec déc.).

c. (Carbométhoxy-3' éthoxy-4' benzyl)-1 pipérazine

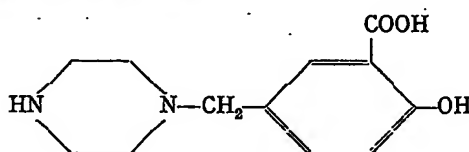
L'estér butylique correspondant, le (carbométhoxy-3' hydroxy-4' benzyl)-1 pipérazine



a été préparé avec un rendement de 40 %.

Le dichlorhydrate fond à 160-166° (déc.).

L'acide correspondant, le (carboxy-3' hydroxy-4' benzyl)-1 pipérazine

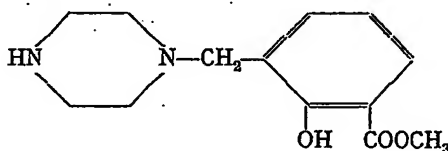


a été préparé avec un rendement de 61 %.

Le dichlorhydrate fond à 205-210° (déc.).

Selon le même procédé, ont été préparés :

a. (Hydroxy-2' carbométhoxy-3' benzyl)-1 pipérazine

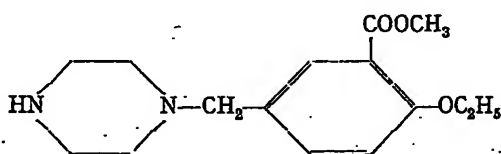


à partir de l'hexahydrate de pipérazine et du bromure d'acétoxy-2 carbométhoxy-3 benzyle.

Rendement : 30 %.

Le dichlorhydrate fond à 173-183° (avec déc.).

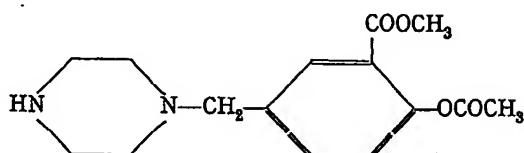
b. (Hydroxy-3' carbométhoxy-4' benzyl)-1 pipérazine



à partir de l'hexahydrate de pipérazine et du bromure d'éthoxy-4 carbométhoxy-3 benzyle.

Rendement : 42 %.

Le dichlorhydrate fond à 180-192° (avec déc.).  
Exemple 3. — (Carbométhoxy-3' acétoxy-4' benzyl)-1 pipérazine.

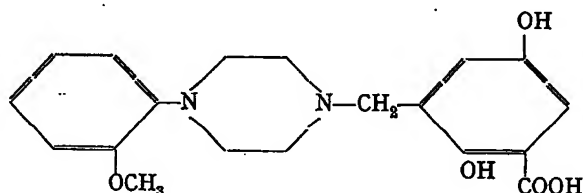


A une solution de 25 g de pipérazine anhydre dans 750 cm<sup>3</sup> de benzène sec, on ajoute, en 10 minutes, à une température de 16° une solution de 23,5 g de chlorure de (carbométhoxy-3 acétoxy-4) benzyle dans 100 cm<sup>3</sup> de benzène sec. Il se forme un abondant précipité; on laisse réagir 3 heures, à température ambiante. Au bout de ce temps, on filtre les cristaux de chlorhydrate de pipérazine formé, on lave la solution benzénique, à l'eau, puis extrait plusieurs fois, à température de 10°, avec de l'acide méthane sulfonique à 10 %. La solution acide, lavée à l'éther, est ensuite alcalinisée au CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub>

et la solution alcaline extraite plusieurs fois à l'éther. Après séchage de l'éther sur CO<sub>2</sub>K<sub>2</sub> et évaporation du solvant sous pression réduite, on recueille 11 g de base huileuse brute dont le dichlorhydrate préparé au sein de l'éthanol, fond à 212° (déc.).

Le chlorure de départ (Eb<sub>0,8</sub> 140-146° —  $n_D^{25}$  = 1,5292) a été préparé par acétylation du chlorure de (carbométhoxy-3 hydroxy-4) benzyle au moyen de l'anhydride acétique, en présence d'acide sulfurique, à 70°.

Exemple 4. — (Méthoxy-2'' phényl)-1 (dihydroxy-2',5' carboxy-3' benzyl)-4 pipérazine.

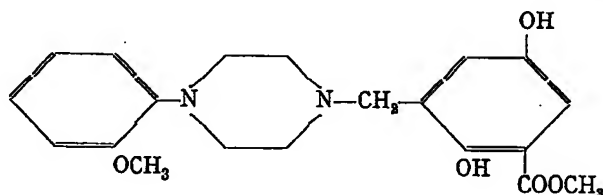


A une solution de 5,82 g de (méthoxy-2'' phényl)-1 pipérazine et de 14 g d'acide gentisique, dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute, 2,5 cm<sup>3</sup> de formol à 40 % et laisse reposer le mélange 5 jours à l'abri de la lumière. Au bout de ce temps, on essore les cristaux formés; on isole ainsi 12,1 g de base brute, fondant à 217-225°.

Par formation du dichlorhydrate au sein de l'isopropanol, on recueille finalement 8,8 g de cristaux blancs de dichlorhydrate de (méthoxy-2'' phényl)-1 (dihydroxy-2',5' carboxy-3' benzyl)-4 pipérazine, fondant à 200-205° avec décomposition.

Rendement : 67 %.

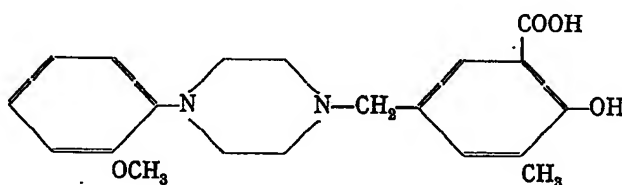
L'ester méthylique correspondant :



est obtenu par estérification du précédent par le méthanol en présence d'acide sulfurique. Son dichlorhydrate fond à 250-255° (de l'éthanol à 90 %).

Selon le procédé précédent, ont été préparés :

a. (Méthyl-3' hydroxy-4' carboxy-5' benzyl)-1 (méthoxy-2'' phényl)-4 pipérazine



[1.355.173]

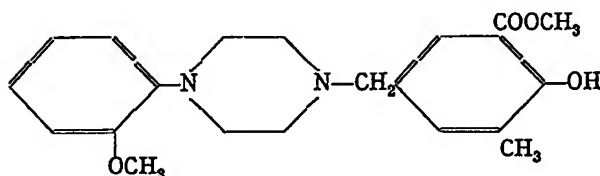
— 10 —

selon l'exemple 4 en employant l'acide orthocré-  
sotonique.

Rendement : 61 %.

Le dichlorhydrate fond à 164-167° (déc.).

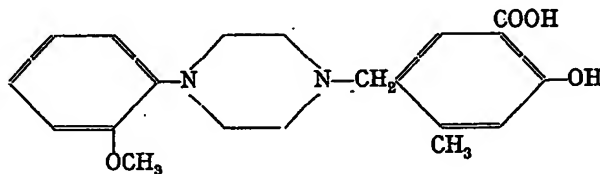
L'ester méthylique correspondant



a été préparé par estérification du précédent par le  
méthanol en présence de  $\text{SO}_3\text{H}_2$ .

Le dichlorhydrate fond à 140-150° (avec déc.).

b. (Méthyl-2' hydroxy-4' carboxy-5' benzyl)-1  
(méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine

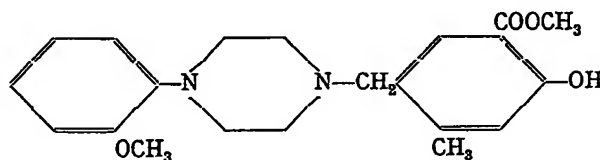


selon l'exemple 4 en employant l'acide méta-  
résotinique.

Rendement : 29 %.

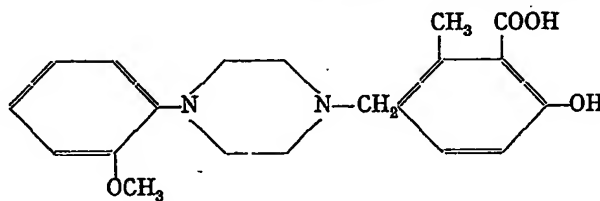
Le dichlorhydrate fond à 154-162° (avec déc.).

L'ester méthylique correspondant est :



Le dichlorhydrate fond à 167-177° (avec déc.).

c. (Méthyl-6' hydroxy-4' carboxy-5' benzyl)-1  
(méthoxy-2" phényl)-4 pipérazine

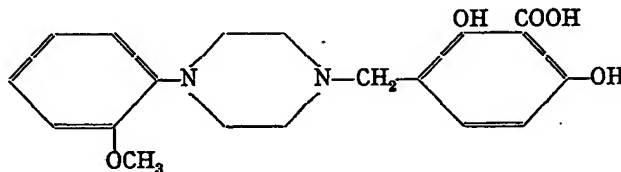


selon l'exemple 4 en employant l'acide méthyl-6  
salicylique.

Rendement : 77 %.

Le dichlorhydrate fond à 193-195° (avec déc.).

d. (Dihydroxy-4',6' carboxy-5' benzyl)-1 (mé-  
thoxy-2" phényl)-4 pipérazine

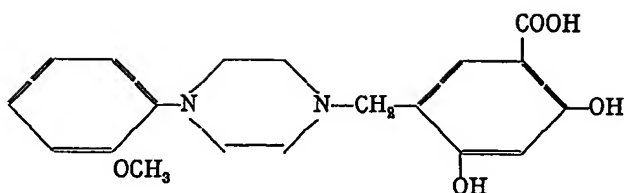


selon l'exemple 4 en employant l'acide γ-résor-  
cyclique.

Rendement : 45 %.

Le dichlorhydrate fond à 158-164° (avec déc.).

e. (Dihydroxy-2',4' carboxy-5' benzyl)-1 (mé-  
thoxy-2" phényl)-4 pipérazine

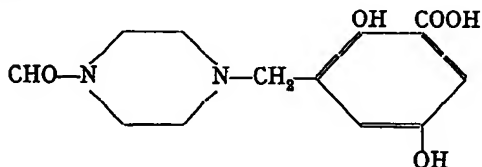


selon l'exemple 4 en employant l'acide  $\beta$ -résorcylique.

Rendement : 20 %.

Le dichlorhydrate fond à 170-176° (avec déc.).

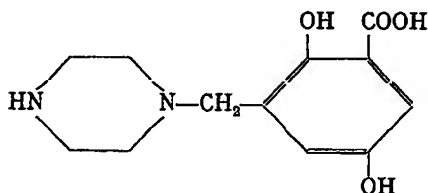
f. (Dihydroxy-2',5' carboxy-3' benzyl)-1 formyl-4 piperazine



selon l'exemple 4, en employant la formyl pipérazine et l'acide gentisique.

Rendement : 70 %.

Par hydrolyse, on obtient :



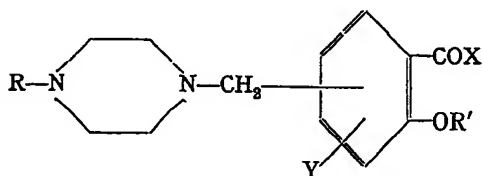
dont le dichlorhydrate fond à 225-255° avec déc.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les produits décrits, lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

#### RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

I. Les dérivés de l'acide salicylique de formule générale :



dans laquelle :

a. R représente un substituant choisi dans le groupe constitué par :

Un atome d'hydrogène, un groupement tel que formyl, acétyl, carbéthoxy et carbobenzoxy —COO—CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Un noyau phényl.

Un noyau phényl substitué par un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, un radical alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>6</sub>, un radical alcoxy inférieur jusqu'en C<sub>6</sub>, un groupement méthylène dioxy, un groupement nitro et un groupement amino.

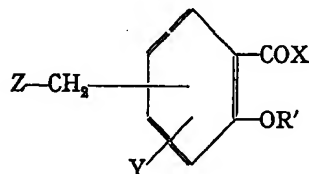
b. R' représente un atome d'hydrogène, un groupement acétyl, un radical alcoyl inférieur jusqu'en C<sub>6</sub>, un radical alcoylène inférieur jusqu'en C<sub>6</sub>.

c. Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle OH et un radical méthyl —CH<sub>3</sub>.

d. X représente un radical hydroxyle OH, un groupement alcoxy inférieur jusqu'en C<sub>6</sub>, ainsi que leurs sels d'addition.

II. Un procédé de préparation des composés selon I caractérisé par l'un des points suivants :

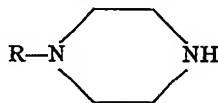
1° On condense un dérivé de formule :



dans laquelle :

a. Z représente un atome de chlore ou de brome,

b. R', Y et X ayant les mêmes spécifications que précédemment, sur une pipérazine N-monosubstituée de formule :



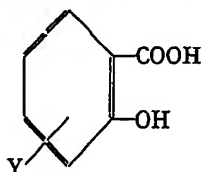
dans laquelle R a les mêmes spécifications que précédemment, la réaction étant effectuée :

Dans un solvant tel qu'un carbure aromatique et un alcool à bas poids moléculaire;

A la température d'ébullition du solvant choisi (60° à 135°); et

En présence d'un agent alcalin, accepteur d'hydracide tel que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou triéthylamine ou un excès de la pipérazine N-monosubstituée.

2° On condense un acide alcool de formule :



sur une pipérazine N-monosubstituée appropriée en présence de formol, la réaction étant effectuée :

En dissolvant la pipérazine en question, dans un solvant polaire tel que, notamment, un alcool à bas poids moléculaire;

En ajoutant une solution aqueuse de formol en proportion équimoléculaire;

En ajoutant l'acide alcool substitué, de préférence, en large excès, et

A une température comprise entre 20 et 50°.

Société en nom collectif dite :

SCIENCE UNION ET C<sup>IE</sup>,

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RECHERCHE MÉDICALE

Par procuration :

Cabinet KESSLER